



Suomalaistyyppinen synnynnäinen nefroosi – avain proteiinurian mekanismeihin

Suomalaistyyppinen synnynnäinen nefroosi on suomalaisen tautiperintöön kuuluva vaikea munuaissairaus, joka ilmenee vastasyntyneen runsaana valkuaisvirtsausuutena, turvotuksina ja hypoproteinemiana. Sairauden ainut tehokas hoito on munuaissiirto, ja kyseiset potilaat muodostavatkin suurimman munuaissiirtoa tarvitsevan lapsiryhmän maassamme. Taudin syyksi paljastui runsaat kymmenen vuotta sitten mutaatio nefriiniproteiinia koodaavassa geenissä. Nefriinin osoitettiin ilmentyvän munuaiskeräsen podosyytin jalkalisäkkeitä yhdistävässä välihilassa, mikä mullisti käsitykset munuaiskeräsen suodattimen toiminnasta ja käynnisti vilkkaan tutkimuksen valkuaisvirtsausuuden syntymekanismista. Tutkimusten tuloksena on tunnistettu useita muita proteiinuriaan johtavia podosyytti-proteiinien geenivirheitä, mikä on tarkentanut nefroottisten sairauksien diagnostiikkaa ja hoitoa. Molekyyli-tason tietämys on myös lisännyt mahdollisuuksia kehittää lääkkeitä, joiden avulla valkuaisvuotoa ja siihen liittyvää munuaiskerästen tuhoutumista voidaan tulevaisuudessa estää.

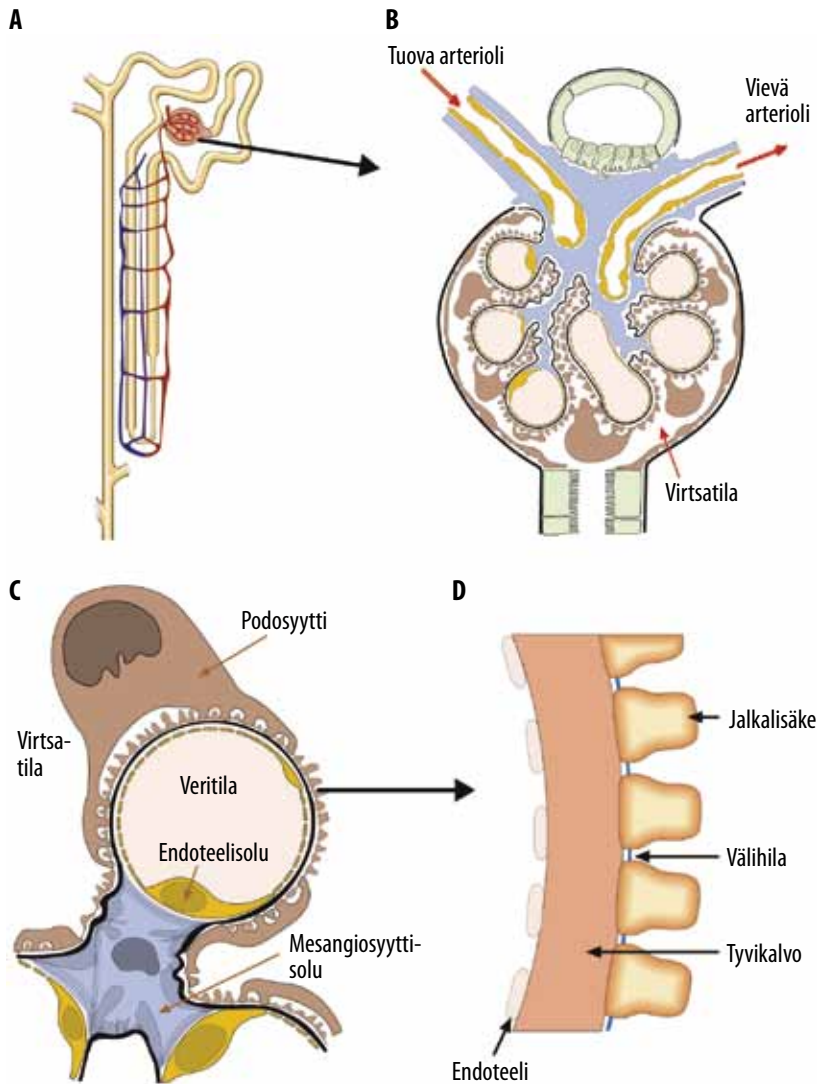
Vuonna 1956 Niilo Hallman työtovereineen kuvasi kahdeksan imeväistä, joilla oli samankaltainen taudinkuva ensimmäisten elinviikkojen aikana. Siihen kuuluivat turvotukset, valkuaisvirtsaus ja hypoalbuminemia (Ahvenainen ym. 1956). Kolmella oli lisäksi iso isotukka, ja kaikki lapset menehtyivät ensimmäisen ikävuoden aikana. Kirjallisuudesta löytyi

kymmenen vastaavaa tapausta. Kuvaus päättyi virkkeeseen ”In the authors view, some kind of nephrotic reaction is involved, wherein the noksa has evidently had already an intrauterine effect”. Tästä alkoi suomalaistyyppisen synnynnäisen nefroosin (CNF) tarina. Vuonna 1966 Reijo Norio osoitti väitöskirjassaan, että CNF on autosomissa peittyvästi periytyvä tauti. CNF oli ensimmäinen suomalaiseen tautiperintöön kuuluva sairaus, joita tähän mennessä on kuvattu vajaat 40 (Norio 2003). Useat suomalaiset tutkijat ovat sittemmin väitelleet CNF:stä, ja kun taudin patogeneesi selvisi vuonna 1998 (Kestilä ym.), alkoi aktiivinen tutkimus proteiinurian mekanismeiden selvittämiseksi. Podosyytistä tuli yhtäkkiä munuaistemme mielenkiintoisin solu.

Taudin geenivirhe

Suomalaistyyppisen synnynnäisen nefroosin aiheuttavaa geeniä ja sen tuotetta etsittiin vuosia, ja pitkään oletettiin, että kyseessä olisi vika munuaiskeräsen kapillaarien tyvikalvossa kuten esimerkiksi Alportin oireyhtymässä. Lopulta Karl Tryggvassonin ryhmässä työskennellyt Marjo Kestilä vuonna 1998 yhteistyössä Helsingin lastenkliniikan munuaislääkäreiden kanssa paikansi geenivian kromosomiin 19q13,1. Kyseessä oli aiemmin tuntematon, 29 lukualetta sisältävä geeni, joka nimettiin *NPHS1*:ksi (nephrotic syndrome gene 1) (Kestilä ym. 1998). Sen proteiinituote sai nimekseen nefriini, joka on solukalvon adheesioproteiini. Se sisältää rakenteita, jotka mahdollistavat signaalin välityksen solukal-

1017



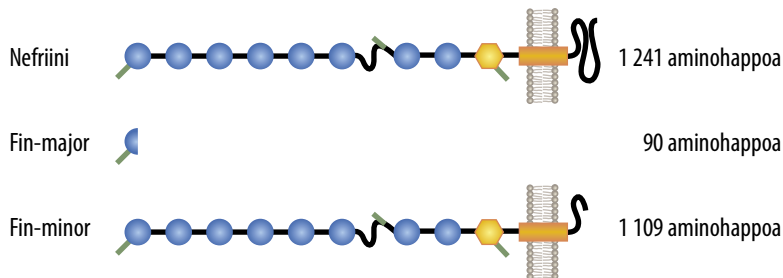
KUVA 1. A) Munuaisissa on vajaat miljoona nefronia, jotka muodostuvat munuaiskeräsestä (glomerulus) ja munuaistiehyestä (tubulus). B) Munuaiskeräseessä plasman vesi ja pienet molekyylit suodattuvat kapillaarisykeröstä ympäröivään virtsatilaan. C) Munuaiskerä-

sen kolme solua ovat endoteelisolu, mesangiosyytti ja epiteelisolu eli podosyytti. D) Kapillaarin seinämä muodostuu kolmesta kerroksesta: reiällisistä endoteelisoluista, tyvikalvosta sekä podosyytin jalkalisäkkeistä ja niitä yhdistävästä välihilasta (Jalanko 1998).

von läpi. Nefriiniä syntetisoi munuaiskeräsen epiteelisolu eli podosyytti, ja nefriinin paikantaminen podosyyttien jalkalisäkkeitä yhdistävään välihilaan (slit diaphragm) merkitsi sitä, että aiemmin huonosti tunnettu välihila on proteiinivuodon estossa keskeinen rakenne (Ruotsalainen ym. 1999, **KUVA 1**).

taatiota Fin-major ja Fin-minor, jotka molemmat aiheuttavat geeniluennan loppumisen, eikä nefriiniä muodostu lainkaan (**KUVAT 2 ja 3**). Nefriinin puute aiheuttaa välihilan vaikean vaurion ja runsaan proteiinivuodon jo sikiökaudella. Suomalaisen valtamutaatioiden lisäksi maailmassa on kuvattu yli 170 *NPHS1*:n mutaatiota (www.biobase-international.com), jotka sijaitsevat melko tasaisesti geenin eri

Geenianalyysit osoittivat, että suomalaisilla **1018** CNF-potilailla on kaksi *NPHS1*:n valtamu-



KUVA 2. Nefriinin rakenne. Ylhäällä normaali nefriiniproteiini, keskellä Fin-major- ja alhaalla Fin-minor-

mutaation tuottama proteiini. Kummassakin tapauksessa nefriini puuttuu täysin välihilasta (vrt. kuva 4 D).

kohdissa. Suuri osa niistä aiheuttaa nefriinin puutoksen ja vaikean taudinmuodon kuten suomalaiset mutaatiotkin (Schoeb ym. 2010).

Kliiniset löydökset

Suomalaistyyppisen synnyynnäisen nefroosin oireet selittyvät sillä, että lapset menettävät virtsaan hyvin runsaasti plasmaproteiineja, varsinkin albumiinia. Jo ensimmäisissä raporteissa kuvattiin CNF:n tyypillinen taudinkuva: iso istukka (paino yli 25 % lapsen syntymäpainosta), ennenaikainen synnytys ja nefroottinen oireyhtymä ensimmäisen elinkuukauden aikana (Huttunen 1976). Käytännössä turvotukset todetaan useimmiten ensimmäisinä elinpäivinä. Lapsivesi on valtaosassa tapauksista mekoniumin värjäämää, mutta hengityskonehoitoa tarvitaan harvoin (Patrikka ym. 2000). Alkuvaihetta voi komplisoida septinen infektio, jotka ovat CNF:ää potevilla lapsilla yleisiä proteiinivuodon aiheuttaman hypogammaglobulinemian seurauksena (Ljungberg ym. 1997). Lapsilla on myös tromboositaiipumus hyytymistä estävien proteiinien menetyksen vuoksi. Potilaille voi niin ikään kehittyä hypotyreoosi, koska tyroksiinin kantajaproteiini erittyy virtsaan. Potilaat ovat nefroosivaiheen hypoproteinemian seurauksena hypotonisia, mutta valtaosa on neurologisesti muuten normaaleja. Pienellä osalla lapsista esiintyy CP-vammaisuutta, jonka syy on epäselvä (Laakkonen ym. 2006). Hypoproteinemian seurauksena CNF-potilailla on nefroosivaiheessa todettavissa sydämen ohimenevää hypertrofiaa mutta ei varsinaisia sydänvikoja

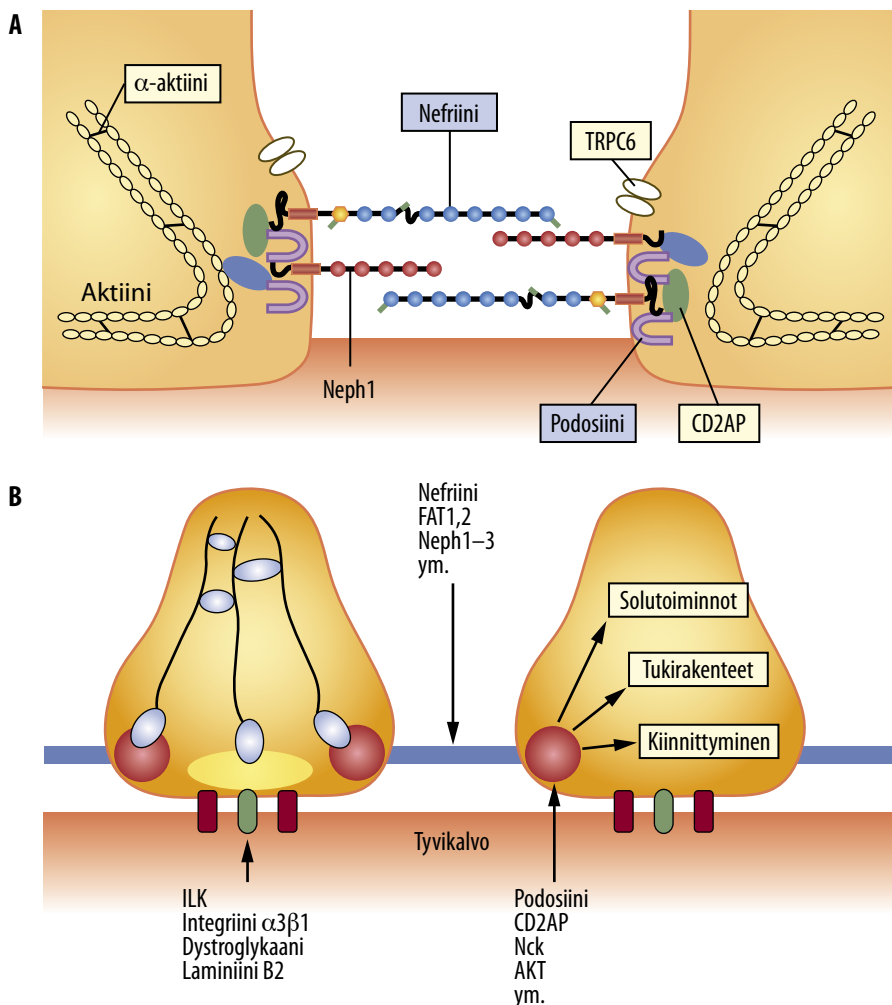
(Jalanko 2009, Jalanko ja Holmberg 2009).

Koska potilaat menettävät valkuaisvirtsaan jo sikiökaudella, lapsiveden alfafetoproteiinipitoisuus on suurentunut, mikä auttaa sikiödiagnostiikassa. Nykyään kuitenkin tiedetään, että Fin-major- ja Fin-minor-geenivirheiden kantajilla (vain toinen geeni viallinen) voi olla myös suurentunut lapsiveden alfafetoproteiinipitoisuus varhaisraskaudessa (Patrikka ym. 2002a). Koska nämä lapset ovat terveitä, sikiödiagnostiikan tulee perustua *NPHS1*-analyysiin.

NPHS1:n mutaatiot aiheuttavat siis valtaosassa tapauksista vaikean taudinkuvan. Hiljattain on kuitenkin kuvattu potilaita, joiden oireisto on lievä ja joilla nefroosi on alkanut vasta ensimmäisten elinkuukausien jälkeen. Philippe ym. (2008) tutkivat 160 yli kolmen kuukauden ikäistä lasta, joista 11:llä nefroosi oli *NPHS1*-mutaatioista huolimatta puhjennut vasta kuuden kuukauden ja kahdeksan vuoden välillä. Näillä potilailla toisen vastingeenin mutaatio oli ”lievä”, jolloin nefriini ilmentyi välihilassa.

Hoito

Valtaosalla CNF-potilaista valkuaisvuotoon ei voida vaikuttaa lääkkeillä. Jos yksi tai kumpikin geenivirhe on lievä aminohappovaihdoksen aiheuttava pistemutaatio, nefriini voi ilmentyä välihilassa, ja tällöin antiproteinuurista lääkkehoidosta saattaa kuitenkin olla hyötyä. Näin on käynyt yhdelle suomalaislapselle, jonka valkuaisvirtsaus loppui enalapriilin ja indometasiinin yhdistelmällä (Patrikka ym. 1019



KUVA 3. A) Yksinkertaistettu kaavio podosyytin jalkalisäkkeistä ja niitä yhdistävästä välilihasta, jonka keskeinen komponentti nefriini on. Podosiini ankkuroi nefriiniin välilihilaan. Välilihila on yhteydessä jalkali-

säkkeen aktiiniverkostoon välittäjämolekyyliden avulla (esim. CD2AP, Nck, ZO-1). **B)** Välilihilasta kulkeutuu solun sisään signaaleja, jotka vaikuttavat jalkalisäkkeen rakenteeseen ja toimintaan.

2000). Maailmalla on kuvattu vastaavia tapauksia, ja aineistossa, jossa podosiinimutaatio oli suljettu pois, jopa 30 % CNF-potilaista reagoi antiproteinuriseen hoitoon (Schoeb ym. 2010). Jos kyseessä on ”lievempi” mutaatio kun Fin-major tai Fin-minor, tätä lääkitystä kannattaa siis kokeilla ainakin 3–4 kuukauden ajan.

Niilo Hallman työryhmineen osoitti jo vuonna 1972, että jos CNF-potilailta poistetaan sairaut munaaiset, he menestyvät hemodialyysissä hyvin (Ahola ym. 1972). Jo tuol-

loin yritettiin myös munuaissiirtoa, mutta riittävää hylkimisenestolääkitystä ei vielä ollut käytettävissä. Samoihin aikoihin kuitenkin Minneapolisissa ja Pariisissa oli saatu myönteisiä kokemuksia munuaissiirrosta synnynnäisen nefroosin hoidossa (Hoyer ym. 1973, Broeyer ym. 1974). Aikuisten munuaissiirrot vakiintuivat Suomessa 1980-luvulla, ja myös pikkulasten dialyysihoito ja munuaissiirrot aloitettiin Helsingin lastenklirikassa vuonna 1985 (Holmberg ym. 1991).

Nykyinen hoito muodostuu kolmesta vai-

heesta (Holmberg ym. 1995). Kun vastasyntyneen diagnoosi on varmistettu, potilaalle aloitetaan jokapäiväinen suonensisäinen albumiinkorvaushoito, runsaasti energiaa ja proteiinia sisältävä ravitsemus, tyroksiinikorvaushoito ja varfariinilääkitys verisuonitukosten estämiseksi. Infektioita ehkäisevää antibiootti-profylaksia ei käytetä, mutta suonensisäinen lääkitys aloitetaan herkästi septistä infektiota epäiltäessä. Kun potilaat noin 7–10 kuukauden iässä saavuttavat 7 kg:n painon, heiltä poistetaan munuaiset, jolloin valkuaismenetyks kaikkine seurannaisoireineen loppuu. Potilaille aloitetaan peritoneaalidialyysihoito, joka nykyisin toteutetaan öisin kotona automatisoidun dialyysilaitteiston avulla. Tämä helpottaa perheen elämää ja myös tasapainottaa lapsen metaboliaa, mikä näkyy parantuneena kasvuna (Laakkonen ym. 2010). Kun lapsi saavuttaa 9–10 kg:n painon, hänelle pyritään tekemään munuaissiirto.

CNF:ää potevia lapsia syntyy vuosittain muutama, ja he muodostavat suurimman munuaissiirtoa tarvitsevan lapsiryhmän maassamme. Puolet munuaissiirron saavista lapsista onkin Suomessa alle kaksivuotiaita. Muualla maailmassa lapset ovat keskimäärin 12-vuotiaita siirron aikaan. Helsingin lastenkliniikka on näin ollen joutunut kehittämään varhaislapsuuden dialyysihoitoa ja munuaissiirtoja. Suomessa 82 CNF-potilasta on saanut uuden munuaisen, ja 93 % heistä on hengissä (keskimääräinen seuranta-aika on ollut 11 vuotta). Potilaiden kasvu ja kehitys on ollut normaalia, ja vain varhaisimmille potilaille, jotka ovat kärsineet tromboottisista komplikaatioista ennen antikoagulaatiohoitoa, on kehittynyt neurologisia oireita. CNF-potilaan hoito on raskasta mutta menestyksellistä (Qvist ym. 1999, 2002). Erityinen ongelma Fin-major-mutaatioon suhteen on se, että homotsygoottisista CNF-potilaista noin kolmannekselle kehittyy munuaissiirron jälkeen vasta-aineita nefriiniä kohtaan, mikä aikaansaa siirteessä runsaan valkuaisvuodon. Kyseiset renefroosiepisodit ovat valtaosin kuitenkin hoidettavissa plasmanvaihoilla ja tehostetulla immunosuppressiivisella lääkityksellä ilman siirteen menetystä (Patrikka ym. 2002b, Kuusniemi ym. 2007).

Erotusdiagnostiikka

Suomessa varhain alkavan nefroosin syynä on lähes poikkeuksetta CNF, mutta näin ei ole kaikkialla (Hinkes ym. 2007, Jalanko 2009, Jalanko ja Holmberg 2009). **TAULUKOSSA** on esitetty imeväisiässä alkavan nefroosin syitä. Huomattavaa on, että osa sekundaarisista muodoista on hyvin hoidettavissa asianmukaisella lääkityksellä. Geneettisistä muodoista erityisen tärkeä on podosiinigeenin (*NPHS2*) mutaatioiden aiheuttama nefroottinen oireyhtymä (Boute ym. 2000). Podosiini on podosyyttiproteiini, joka ankkuroi nefriinin välilihilaan ja osallistuu signaalin kuljetukseen välilihilasta jalkalisäkkeeseen (**KUVA 3A**). Podosiinigeenin virheet voivat aiheuttaa heti syn-

TAULUKKO. Synnynnäisen nefroosin (CNS) luokitus ja aiheuttajat.

Primaariset nefroottiset syndroomat (NS)

Nefriinigeenin (*NPHS1*) mutaatiot (CNF, NPHS1)

Podosiinigeenin (*NPHS2*) mutaatiot

Fosfolipaasi Cε1 -geenin (*PLE1*) mutaatiot (NPHS3)

Wilmsin kasvaimen suppressori 1:n geenin (*WT1*) mutaatiot (Denys–Drashin oireyhtymä, isoiloitunut NS)

Lamiiniini β2:n geenin (*LAMB2*) mutaatiot (Piersonin syndrooma, isoiloitunut NS)

Lamiiniini β3:n geenin (*LAMB3*) mutaatiot (Herlitzin tauti eli junktionaalinen epidermolysis bullosa)

Lime homebox -transkriptiotekijä 1β:n (*LMXB1*) mutaatiot (kynsi-polvilumpiosyndrooma)

Mitokondriaaliset taudit

Syndrominen CNS, jossa keskushermostopikkeavuuksia (Galloway–Mowatin syndrooma, geenivikaa ei tunneta)

Syndrominen CNS ilman keskushermostopikkeavutusta (geenivikaa ei tunneta)

Sekundaariset nefroottiset syndroomat

Synnynnäinen syfilis

Toksoplasmoosi, malaria

Sytomegalovirus, vihurirokko, hepatiitti B, HIV

Äidin lupus erythematosus (SLE)

Neonataalivasta-aineita neutraalia endopeptidaasia vastaan

Äidin steroidi-kloorifeniramiinihoito

YDINASIAI

- ▶ Lasten munuaissiirron yleisin syy maassamme on suomalaistyyppinen synnynnäinen nefroosi (CNF).
- ▶ Taudin aiheuttaa geenivirhe nefriinissä, joka on munuaiskeräsen suodatinjärjestelmän tärkeä komponentti.
- ▶ Nefriinin löytyminen käynnisti vilkkaan tutkimuksen proteinurian mekanismeista.
- ▶ Tutkimusten uskotaan tuovan käyttöön lääkkeitä, joilla estetään valkuaisvuotoa ja munuaiskerästen vaurioitumista.

tyessä vaikean nefroottisen oireyhtymän tai vasta myöhemmin ilmaantuvan taudin, jonka histologinen löydös on useimmiten fokaalinen segmentaalinen glomeruloskleroosi (FSGS) (Hildebrandt ja Heeringa 2009). Lähinnä eurooppalaisissa potilasaineistoissa podosiinigeenin mutaatiot ovat olleet aiheuttajana 30–50 %:ssa imeväisiässä käynnistyvistä nefrooseista ja noin neljänneksessä myöhemmin alkavista FSGS-tapauksista (Hinkes ym. 2007).

Nefriini- ja podosiinigeenin mutaatiot yhdessä kattavat valtaosan ensimmäisten elin-kuukausien aikana alkavista nefrooseista. Muitakin syitä tunnetaan. Podosyytin välihilan komponenttien synteesiä ohjaavan transkriptiotekijän WT1:n mutaatiot aiheuttavat paitsi nefroosia myös genitaalien kehityshäiriöitä ja Wilmsin tuumoreita (Denys–Drashin ja Frasierin oireyhtymät) (Niaudet ja Gubler 2006). Niin ikään välihilan toimintaa ohjaavan fosfolipaasi Cε1:n (*PLCε1*, *NPHS3*) geenivirhe voi johtaa munuaiskeräsen kehityshäiriöön ja varhaiseen nefroosiin (Hinkes ym. 2006). Välihilan toimintaan osallistuvan CD2AP-proteiinin ja jalkalisäkkeen aktiiniverkkoa ylläpitävän α-aktiniini 4:n mutaatiot aiheuttavat nuoruudessa alkavan nefroottisen munuaissairauden (Kaplan ym. 2000, Kim ym. 2003) ja kationikanavan TRCP6-mutaatiot taudin aikuisiässä (Winn ym. 2005). Mielenkiintoista on, että

tunnetuista nefroosiin johtavista geenivirheistä vain yksi kohdistuu munuaiskeräsen kapillaarien seinämän tyvikalvoon. Muutama vuosi sitten nimittäin osoitettiin, että tyvikalvon laminiini-β2-geenin (*LAMB2*) mutaatiot aiheuttavat Piersonin oireyhtymää, jossa nefroosin lisäksi on todettavissa erityisesti silmän kehityshäiriöitä sekä neurologista vammautuneisuutta (Zenker ym. 2004). Sittemmin on käynyt selväksi, että pienellä osalla näistä potilaista löydökset rajoittuvat munuusiin.

Lapsuudessa alkavan nefroosin luokitus perustui vuosikymmenien ajan histopatologisiin löydöksiin, kuten munuaistaudeissa yleisemminkin (Rapola ja Savilahti 1971). Geenilöydösten myötä olemme oppineet kaksi tärkeää asiaa: sama geenivirhe voi johtaa moninaisesti valomikroskooppisiin löydöksiin, ja toisaalta eri geenien virheet saattavat tuottaa samanlaisen histologisen kuvan (Hinkes ym. 2007). Histologiset muutokset riippuvat siitä, missä kehitysvaiheessa podosyyttigeenin mutaation aiheuttamat häiriöt manifestoituvat, samoin kuin siitä, miten pitkälle sairaus on edennyt (Kuusniemi ym. 2005, Hildebrandt ja Heeringa 2009).

Podosyytin patologiaa

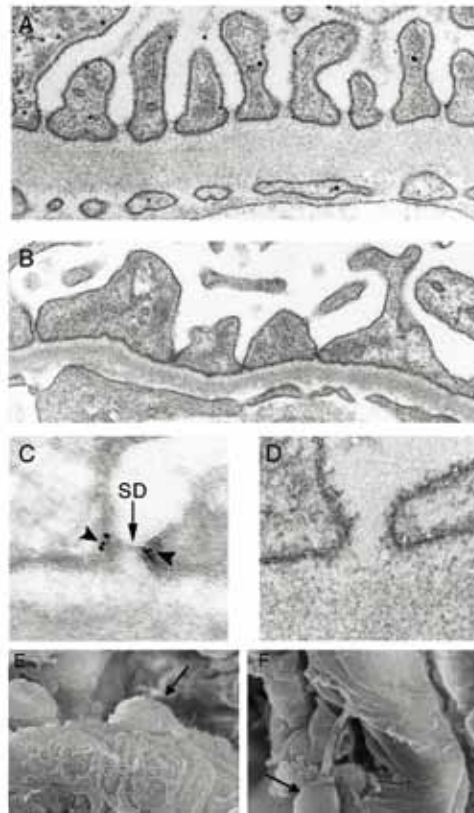
”Nefroosigeenin” löytymisen myötä tietomme proteinurian synnystä ja munuaisen suodatusjärjestelmän ja podosyyttien toiminnasta on kasvanut huomattavasti. Podosyyttien jalkalisäkkeitä yhdistävän välihilan komponenttien tiedetään toimivan yhteistyössä jalkalisäkkeen soluliman proteiinien kanssa (nk. adapteriproteiinit). Viimeksi mainitut puolestaan ovat yhteydessä aktiiniverkkoon, joka on olennainen jalkalisäkkeen rakennetta ylläpitävä tukiverkko (Lehtonen 2008). Häiriöt tässä yhteistyössä johtavat jalkalisäkkeiden vaurioon (effacement), joka on proteinurian tyypillinen elektronimikroskooppinen löydös (KUVA 4). Välihilan suodatus- ja paineolosuh-teista uskotaan välittyvän tietoa podosyyttiin erityisesti AKT-kinaasin ja Nck-adapteriproteiinin välityksellä, mikä vaikuttaa podosyytin geenin luentaan, polariteettiin, endosytoosiin ja aktiiniverkon toimintaan (Jones ym. 2006).

Podosyytin, välihilan ja tyvikalvon yhteistyö lienee keskeinen optimaalisen munuaissuodatuksen takaaja (KUVA 3B).

Runsas proteinuria on huonon ennusteen merkki niin tulehduksellisissa kuin ei-tulehduksellisissakin munuaissairauksissa, poikkeuksena lähinnä lapsuuden hyväennusteinen ”minimal change” -nefroosi. Vaikea proteinuria aiheuttaa glomerulusten ja nefronien nopean tuhoutumisen sekä munuaisten vajaatoiminnan, jonka mekanismia ei tunneta. Proteinurian molekylaaristen perusteiden selvittäessä vallitsevaksi käsitykseksi on tullut se, että podosyytin jalkalisäkkeen kiinnittyminen tyvikalvoon häiriintyy, koska yhteistoiminta tämän kiinnittymiskohdan, aktiiviverkoston ja välihilan kesken ei toimi. Podosyyttivaurio aiheuttaa jalkalisäkkeiden ja podosyytin irtaamisen tyvikalvosta, jolloin virtsatilan puolelle syntyy paljas tyvikalvoalue. Sen adheesion Bowmanin kapseliin katsotaan käynnistävän laajemman glomerulus- ja tubulusvaurion (podocyte depletion theory) (Kritz ja LeHir 2005). Nähtäväksi jää, onko teoria oikea. Omat tutkimuksemme CNF-munuaisten osalta eivät puolla tätä teoriaa, vaan viittaavat siihen, että podosyyttivaurio johtaa glomeruluskapillaarien kaventumiseen sekä glomerulusten ja koko nefronin hypoksiaan (Lahdenkari ym. 2004, Kuusniemi ym. 2006, Kaukinen ym. 2009).

Lääkkeitä proteinuriaan

Nefrologisen tutkimuksen keskeinen tavoite on luonnollisesti lääkkeiden kehittäminen proteinurian ja sitä seuraavan nefronituhon estämiseksi ja hoitamiseksi (Aaltonen ja Holthöfer 2007, Reiser ym. 2010). Reniini-angiotensiinijärjestelmän lopputuotteen angiotensiini II:n tiedetään vaikuttavan haitallisesti podosyytin toimintaan, mm. nefriinin ilmentymiseen, aktiiviverkon toimintaan, signaalin kuljetukseen ja fibroosia lisäävän TGF- β -sytokiinin tuotantoon. ACE:n estäjän ja angiotensiini II-reseptorin salpaajia käytetäänkin jo laajalti proteinurian vähentämiseen ja munuaisten fibrotisoitumisen estämiseen erityyppisissä munuaissairauksissa. Mielenkiintoista on, että



KUVA 4. A) Elektronimikroskooppikuva normaalista munuaiskeräsen kapillaariseinästä, jossa näkyvät epiteelikerros, tyvikalvo ja reiällinen endoteeli. B) Suomalaistyyppistä synnynnäistä nefroosia (CNF) sairastavan potilaan munuaisen kapillaariseinästä, jossa podosyytin jalkalisäkkeet ovat vakavasti vaurioituneet. C) Normaalisessa munuaisessa välihila näkyy kapeana juovana (SD). D) CNF-munuaisessa jalkalisäkkeitä yhdistävä välihila puuttuu. E) Normaalin munuaisen podosyytti näkyy pyyhkäisyelektromikroskopiassa mustekalamaisena rakenteena. F) CNF-munuaisessa koko podosyytin rakenne on poikkeava.

totunnaisilla nefroottisen syndrooman lääkkeillä glukokortikoideilla ja siklosporiinilla on lymfosyyttien toimintaa hillitsevien vaikutusten ohella myös suora vaikutus podosyytiin. Kummankin lääkkeen uskotaan stabiloivan podosyytin aktiiviverkostoa. Statiineilla, retinoideilla, PPAR- γ -antagonisteilla ja entoteeliinin estäjillä on niin ikään podosyyttiä suojaava vaikutus (Reiser ym. 2010). Odotettavissa on, että podosyytin signaalinkuljetukseen vaikuttavia lääkkeitä käytetään tulevaisuudessa proteinuuristen tautien hoitoon.

Lopuksi

Uusia podosyytin rakenneproteiineja ja välittäjämolekyylejä löydetään jatkuvasti lisää, ja on odotettavissa, että myös uusia nefroosia aiheuttavia geenivirheitä tunnistetaan. Perustietämyksen kasvaessa myös ei-geneettisten

sairauksien, kuten steroideille herkän ja steroidiresistentin nefroosin, patofysiologia selvinnee vähitellen ja tautien luokitus muuttuu. Näiden tutkimusten myötä saataneen myös uusia lääkkeitä estämään proteinuriaan liittyvä munuaisten vaurioituminen. ■

CHRISTER HOLMBERG, emeritusprofessori
Helsingin yliopisto, Lasten ja nuorten klinikka
PL 281, 00029 HUS

HANNU JALANKO, professori, klinikaylilääkäri
HUS:n lasten ja nuorten sairaala

SIDONNAISUUDET

Christer Holmberg, Hannu Jalanko: Ei sidonnaisuuksia.

Summary

Congenital nephrotic syndrome of the Finnish type – key to the mechanisms of proteinuria

Congenital nephrotic syndrome of the Finnish type is a serious renal disease belonging to the Finnish disease heritage. It appears as substantial proteinuria, hypoproteinemia and edema in a newborn. Kidney transplantation is the only effective treatment. The cause of the disease is a mutation in the gene encoding the nephrin protein. Nephrin is produced by the epithelial cell (podocyte) of the glomerulus. It is expressed in the slit membrane connecting the pedicles of the podocyte. This finding has revolutionized the concept of glomerular filtration and set off active research on the pathogenetic mechanisms of proteinuria.

KIRJALLISUUTTA

- Aaltonen P, Holthöfer H. The nephrin-based slit diaphragm: new insight into the signaling platform identifies targets for therapy. *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22:3408–10.
- Ahola T, Björkman H, Mäkelä P, Pasila M, Vilksa J, Hallman N. The low-weight groups and haemodialysis. *Acta Paediatr Scand* 1972;61:1–4.
- Ahvenainen EK, Hallman N, Hjelt L. Nephrotic syndrome in newborn and young infants. *Ann Paediatr Fenn* 1956;2: 227–41.
- Boute N, Gribouval O, Roselli S, ym. NPHS2, encoding the glomerular protein podocin, is mutated in autosomal recessive steroid-resistant nephrotic syndrome. *Nat Genet* 2000;24:349–54.
- Broyer M, Kleinknecht C, Loirat C, Marti-Henneberg C, Roy MP, Dartois AM. Growth in children treated with long-term hemodialysis. *J Pediatr* 1974;84:642–9.
- Hildebrandt F, Heeringa SF. Specific podocin mutations determine age of onset of nephrotic syndrome all the way into adult life. *Kidney Int* 2009;75:669–71.
- Hinkes B, Wiggins RC, Gbadegesin R, ym. Positional cloning uncovers mutations in PLCE1 responsible for a nephrotic syndrome variant that may be reversible. *Nature Genetics* 2006;38:1397–405.
- Hinkes BG, Mucha B, Vlangos CN, ym. Nephrotic syndrome in the first year of life: two thirds of cases are caused by mutations in 4 genes (NPHS1, NPHS2, WT1, and LAMB2). *Pediatrics* 2007;119:e907–19.
- Holmberg C, Jalanko H, Koskimies O, ym. Renal transplantation in small children with congenital nephrotic syndrome of the Finnish type. *Transplant Proc* 1991;23: 1378–9.
- Holmberg C, Antikainen M, Rönnholm K, Ala-Houhala M, Jalanko H. Management of congenital nephrotic syndrome of the Finnish type. *Pediatr Nephrol* 1995;9: 87–93.
- Hoyer JR, Kjellstrand CM, Simmons RL, ym. Successful renal transplantation in 3 children with congenital nephrotic syndrome. *Lancet* 1973;1:1410–2.
- Huttunen NP. Congenital nephrotic syndrome of the Finnish type. Study of 75 patients. *Arch Dis Child* 1976;51:344–8.
- Jalanko H. Function of the kidney: glomerulus. *Duodecim* 1998;114:65–70.
- Jalanko H. Congenital nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2009;24:2121–8.
- Jalanko H, Holmberg C. Congenital nephrotic syndrome. Kirjassa: Avner ED, Harmon WE, Niaudet P, Yoshikawa N, toim. *Pediatric Nephrology*. Berlin Heidelberg: Springer Verlag 2009, s. 601–19.
- Jones N, Blaustig IM, Eremina V, ym. Nck adaptor proteins link nephrin to actin cytoskeleton of kidney podocytes. *Nature* 2006;440:818–23.
- Kaplan JM, Kim SH, North KN, ym. Mutations in ACTN4, encoding alpha-actinin-4, cause familial focal segmental glomerulosclerosis. *Nat Genet* 2000;24:251–6.
- Kaukinen A, Lautenschlager I, Helin H, Karikoski R, Jalanko H. Peritubular capillaries are rarefied in congenital nephrotic syndrome of the Finnish type. *Kidney Int* 2009;75:1099–108.
- Kestilä M, Lenkkeri U, Männikkö M, ym. Positionally cloned gene for a novel glomerular protein – nephrin – is mutated in congenital nephrotic syndrome. *Mol Cell* 1998;1:575–82.
- Kim JM, Wu H, Green G, ym. CD2-associated protein haploinsufficiency is linked to glomerular disease susceptibility. *Science* 2003;300:1298–300.
- Kritz W, LeHir M. Pathways to nephron loss starting from glomerular disease – insights from animal models. *Kidney Int* 2005;67:404–19.
- Kuusniemi AM, Lapatto R, Holmberg C, Karikoski R, Rapola J, Jalanko H. Kidneys with heavy proteinuria show fibrosis, inflammation, and oxidative stress, but no tubular phenotypic change. *Kidney Int* 2005;68:121–32.
- Kuusniemi AM, Merenmies J, Lahdenkari AT, ym. Glomerular sclerosis in kidneys with congenital nephrotic syndrome (NPHS1). *Kidney Int* 2006;70:1423–31.
- Kuusniemi AM, Qvist E, Sun Y, ym. Plasma exchange and retransplantation in recurrent nephrosis of patients with congenital nephrotic syndrome of the Finnish type (NPHS1). *Transplantation* 2007;83:1316–23.
- Laakkonen H, Lönnqvist T, Uusimaa J, ym. Muscular dystonia and athetosis in six patients with congenital nephrotic syndrome of the Finnish type (NPHS1). *Pediatr Nephrol* 2006;21:182–9.
- Laakkonen H, Happonen JM, Marttinen E, ym. Normal growth and intravascular volume status with good metabolic control during peritoneal dialysis in infancy. *Pediatr Nephrol* 2010;25:1529–38.
- Lahdenkari AT, Lounatmaa K, Patrakka J, ym. Podocytes are firmly attached to glomerular basement membrane in kidneys with heavy proteinuria. *J Am Soc Nephrol* 2004;15:2611–8.
- Lehtonen S. Connecting the interpodocyte slit diaphragm and actin dynamics: emerging role for the heparin signalling complex. *Kidney Int* 2008;73:903–5.
- Ljungberg P, Holmberg C, Jalanko H. Infections in infants with congenital nephrosis of the Finnish type. *Pediatr Nephrol* 1997;11:148–52.
- Niaudet P, Gubler MC. WT1 and glomerular disease. *Pediatr Nephrol* 2006;21: 1653–60.
- Norio R. Heredity in the congenital nephrotic syndrome: a genetic study of 57 Finnish families with a review of reported cases. *Ann Paediatr Fenn* 1966; 12 Suppl 27:1–94.
- Norio R. The Finnish Disease heritage III: features resulting from different mutations in Finnish patients. *Kidney Int* 2000; 58:972–80.
- Patrakka J, Martin P, Salonen R, ym. Proteinuria and prenatal diagnosis of congenital nephrosis in fetal carriers of nephrin gene mutations. *Lancet* 2002(a); 359:1575–7.
- Patrakka J, Ruotsalainen V, Qvist E, ym. Recurrence of nephrosis in kidney grafts of patients with congenital nephrosis (NPHS1): Role of nephrin. *Transplantation* 2002(b);73:394–403.
- Philippe A, Nevo F, Esquivel EL, ym. Nephrin mutations can cause childhood-onset steroid-resistant nephrotic syndrome. *J Am Soc Nephrol* 2008;19:1871–8.
- Qvist E, Laine J, Rönnholm K, Jalanko H, Leijala M, Holmberg C. Graft function 5–7 years after renal transplantation in early childhood. *Transplantation* 1999;67:1043–9.
- Qvist E, Pihko H, Fagerudd P, ym. Neurodevelopment outcome in high-risk patients after renal transplantation in early childhood. *Pediatr Transplant* 2002;6:53–62.
- Rapola J, Savilahti E. Immunofluorescent and morphological studies in congenital nephrotic syndrome. *Acta Paediatr Scand* 1971;60:253–63.
- Reiser J, Gupta V, Kistler AD. Toward the development of podocyte-specific drugs. *Kidney Int* 2010;77:662–8.
- Ruotsalainen V, Ljungberg P, Wartiovaara J, ym. Nephrin is specifically located at the slit diaphragm of glomerular podocytes. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999;96: 7962–7.
- Schoeb DS, Chernin G, Heeringa SF, ym. Nineteen novel NPHS1 mutations in a worldwide cohort of patients with congenital nephrotic syndrome (CNS). *Nephrol Dial Transplant* 2010;25:2970–6.
- Winn MP, Conlon PJ, Lynn KL, ym. A mutation in the TRCP6 cation channel causes focal segmental glomerulosclerosis. *Science* 2005;308:1801–4.
- Zenker M, Aigner T, Wendeler O, ym. Human laminin beta2 deficiency causes congenital nephrosis with mesangial sclerosis and distinct eye abnormalities. *Hum Mol Genet* 2004;13:2625–32.